



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUÍS MIGUEL PESTANA CUPIDO

***Terapêutica marcial em talassémicos minor referenciados
a Hematologia por anemia microcítica e hipocrômica, um
estudo retrospectivo***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE TABITA PILAR BERNARDO MAGALHÃES ASCENSO MAIA
PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO ANTUNES DA CRUZ RIBEIRO

ABRIL/2022

Índice

Abreviaturas	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução	8
Anemia microcítica e hipocrômica	8
Anemia Sideropénica	9
Talassémia.....	11
Traço Alfa Talassémico	13
Beta Talassémia <i>Minor</i>.....	14
Semelhanças e diferenças entre anemia sideropénica e talassémia <i>minor</i>	15
Justificação e objetivos do estudo.....	16
Material e Métodos.....	16
Resultados e Discussão	18
Conclusão	28
Agradecimentos	29
Referências Bibliográficas	30
Anexos	32

Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Hb – Hemoglobina

HGM – Hemoglobina Globular Média

HPLC - High Performance Liquid Chromatography (cromatografia líquida de alta eficiência)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Proteína C-Reativa

RDW – Red Blood Cell Distribution Width (coeficiente de variação dos eritrócitos)

VGM – Volume Globular Médio

VS – Velocidade de Sedimentação

Resumo

Introdução: A anemia sideropénica e a talassémia *minor* são entidades que, normalmente, se apresentam como anemias microcíticas e hipocrómicas, e, por conseguinte, poderão existir dificuldades no diagnóstico diferencial de ambas. As talassémias *minor* (alfa ou beta) são um estado de portador sem necessidade de tratamento e/ou vigilância em consulta de Hematologia, sendo somente necessária a sua identificação, de forma a evitar formas graves de hemoglobinopatias na descendência. Não obstante, pelas semelhanças entre a anemia sideropénica e a talassémia *minor*, e a elevada frequência da primeira em relação à segunda, é recorrente o diagnóstico e tratamento com suplementação de ferro nos casos de talassémia *minor*. Se o utente não for sideropénico, este tratamento é considerado inútil, não apresentando quaisquer benefícios, podendo inclusivamente provocar efeitos secundários indesejados. Assim, este estudo pretende determinar o número de utentes referenciados a um centro de referência de patologia do glóbulo vermelho por anemia microcítica e hipocrómica, que se vieram a verificar talassémicos *minor*, e destes quantos se encontravam sob terapêutica marcial. Caso se verifique um número significativo, irá ser recomendando a criação de um documento de bolso para *awareness* aos cuidados de saúde primários, que deverá conter informação que auxilie no diagnóstico diferencial entre anemia sideropénica e talassémia *minor*. Ademais, este estudo também pretende determinar qual o sexo e a faixa-etária com maior frequência de talassémicos *minor* sob terapêutica marcial, bem como a inutilidade da suplementação de ferro na talassémia *minor*, através da comparação de análises na data da referenciação e após consulta de Hematologia.

Métodos: Foi efetuado um estudo retrospectivo de 1 de janeiro 2014 até 1 de janeiro 2018 com todos os utentes referenciados dos cuidados de saúde primários para primeira consulta de Patologia do glóbulo vermelho - Hematologia, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram considerados como critérios de inclusão no estudo os pedidos de primeira consulta que apresentassem os seguintes motivos de referenciação: anemia sideropénica, suspeita de talassémia, anemia refratária à terapêutica marcial ou anemia microcítica e hipocrómica. Assim, dos 2101 utentes referenciados a este sector específico (Patologia do Glóbulo Vermelho), durante o período analisado, foram excluídos 1195 utentes por não apresentarem critérios de inclusão no motivo de referenciação. Foram também excluídos 175 utentes por apresentarem idade inferior a 5 anos. Recolheram-se dados sobre terapêutica marcial e análises clínicas, antes da referenciação e após consulta. Os dados foram analisados com a ajuda dos softwares Microsoft Excel® e SPSS®.

Resultados: Foram selecionados um total de 731 utentes. Focando nos 564 utentes não referenciados por suspeita de talassémia, foram diagnosticados 65 (11,52%) portadores de talassémia (α e β). Dos 217 utentes referenciados por anemia microcítica e hipocrómica, 57

vieram a se comprovar talassémicos *minor* (26,27%), e destes 15 (26,32%) encontravam-se sob terapêutica marcial. Globalmente no estudo, houve mais talassémicos *minor* do sexo feminino sob terapêutica marcial (56,82%) em comparação ao sexo masculino (43,18%). Para além disso, houve um maior número e percentagem de utentes do sexo feminino talassémicos *minor* sob terapêutica marcial na pós-menarca e pré-menopausa (15 dos 25 utentes, 60%).

Conclusão: Neste estudo, houve um número significativo de utentes não referenciados por suspeita de talassémia que se vieram a comprovar talassémicos *minor*, e de talassémicos *minor* sob terapêutica marcial (sendo mais frequente no sexo feminino na pós-menarca e pré-menopausa). Estes resultados corroboram que há uma dificuldade diagnóstica entre a anemia sideropénica e a talassémia *minor*. Por conseguinte, recomenda-se a criação do documento de bolso para *awareness* aos cuidados de saúde primários, com o intuito de reduzir o número de referências e terapêuticas dispensáveis, bem como efeitos secundários indesejados, custos monetários desnecessários, e permitindo a identificação de portadores, a fim de evitar formas graves de hemoglobinopatias na descendência.

Palavras-Chave: Anemia Microcítica e Hipocrómica; Talassémia *Minor*; Anemia Sideropénica; Terapêutica Marcial.

Abstract

Introduction: The sideropenic anemia and thalassemia *minor* are entities that normally present themselves as microcytic and hypochromic and, because of that, there may be some difficulties with the differential diagnosis of both. Patients with thalassemia *minor* (alfa or beta) are carriers with no need for treatment nor follow up on Hematology consultation. Only their identification is required, in order to avoid severe variants of hemoglobinopathy on the descendants. Still, because of the similarities between sideropenic anemia and thalassemia *minor*, and the higher incidence of the first over the second, it's recurrent the diagnosis and treatment with iron supplementation on patients with thalassemia *minor*. If the patient doesn't have an iron deficiency, the treatment is considered useless, granting no benefits and causing unwanted secondary effects. This study pretends to determine the number of patients referred to a centre of reference on the diagnosis of blood cell pathologies with microcytic and hypochromic anemia, that later was verified to be thalassemia *minor*, and from this, the number of patients with iron supplementation. If a significant number of patients is determined, it will be recommended the creation of an awareness pocket document, for the primary care physician, which must contain helpful information for the differential diagnosis of sideropenic anemia and thalassemia *minor*. Furthermore, this study also intends to determine which gender and age group have the most incidence of patients with thalassemia *minor* with iron supplementation, aswell as the ineffectiveness of that treatment on patients with thalassemia *minor*, comparing analysis of the date of referral with the ones after the Hematology appointment.

Methods: A retrospective study was conducted between 1 january 2014 and 1 january 2018 with all patients referred from the primary care to the first appointment of Hematology, Blood Cell Pathology, on the "Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra". The patients included in the study had to be referred with one of the following reasons: sideropenic anemia, suspicion of thalassemia, anemia resistant to treatment or microcytic and hypochromic anemia. From 2101 patients referred to this specific sector (Pathology of the Blood Cell), during the analysed period, 1195 patients were excluded for not meeting the criteria. 175 patients were also excluded for being under 5 years old of age. Data was collected regarding the iron supplementation, before and after Hematology appointment. The data was analysed with the help of the softwares Microsoft Excel® e SPSS®.

Results: 731 patients were selected for the study. From the 564 of those patients, whom were not referred for suspicion of thalassemia, 65 (11,52%) were diagnosed with thalassemia *minor* (α or β). From the 217 patients referred for microcytic and hypochromic anemia, 57 were diagnosed with thalassemia *minor* (26,27%), and from this patients, 15 (26,32%) were taking iron supplements. Globally on the study, there were more patients with thalassemia *minor* of

the female gender with iron supplementation (56,82%) than the male gender (43,18%). Other than that, there were a larger number and percentagem of patients of the female gender with thalassemia *minor* and iron supplementation, in the ages after menarche and before menopause (15 of the 25 patients, 60%).

Conclusion: In this study there was a significant number of patients not referred with suspicion of thalassemia who in the end were diagnosed with thalassemia *minor*, and also a significant number of patients with thalassemia *minor* with iron supplementation (being more frequente on the female gender, after menarche and before menopause). These results confirm that there is a difficulty with the differential diagnosis of sideropenic anemia and thalassemia *minor*. Therefore, it is recommended the creation of the awareness pocket document for the primary care physicians, in order to reduce the number of unnecessary referrals and treatments, aswell as unwanted side effects, monetary costs, and help on the identification of carriers, with the purpose of avoiding severe forms of hemoglobinopathy in the descendants.

Keywords: Microcytic and Hypochromic Anemia, Thalassemia *Minor*, Sideropenic Anemia, Iron Supplementation.

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é definida como uma condição onde se verifica um decréscimo do número de eritrócitos no sangue (hematócrito) e/ou da concentração de hemoglobina (Hb) para valores inferiores ao espetável relativamente ao sexo e à faixa etária (Tabela 1).^{1,2}

Tabela 1 – Valores de referência da OMS para a hemoglobina (anémicos).

	Feminino*	Masculino
6-59 Meses	<11 g/dL	
5-11 Anos	<11,5 g/dL	
12-14 Anos	<12 g/dL	
>15 Anos	<12 g/dL	<13 g/dL

*Na grávida os valores de referência para anemia são: ≥ 11 g/dL.

(tabela adaptada de “Haemoglobin concentration for the diagnosis of anaemia and assessment of severity”)²

Esta patologia é considerada um problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos (onde se inclui Portugal) como em desenvolvimento, tendo um impacto não só na saúde das populações, mas também implicações sócio-económicas.¹

Anemia microcítica e hipocrómica

A anemia é ainda denominada de microcítica quando o Volume Globular Médio (VGM) está reduzido (<80 fL), e hipocrómica quando a Hemoglobina Globular Média (HGM) está reduzida (<27 pg), isto em relação aos valores de referência da OMS.³

A anemia microcítica e hipocrómica pode ser causada por défice de ferro (anemia sideropénica), deficiência na síntese de cadeias globínicas (talassémias), intoxicação por chumbo, deficiência na síntese do heme (anemia sideroblástica) ou por doença crónica e/ou inflamatória (anemia da inflamação ou da doença crónica).⁴

De entre as anemias microcíticas e hipocrómicas, a anemia sideropénica e as talassémias são diagnósticos diferenciais que se impõem, sendo frequente a dificuldade na distinção analítica entre ambas. As outras anemias microcíticas e hipocrómicas não são alvo frequente desta dificuldade, uma vez que apresentam outras características que as distinguem com maior facilidade.

Anemia Sideropénica

Define-se uma anemia como sideropénica quando a Hb e a ferritina (reservas de ferro) se encontram abaixo dos valores de referência.⁵

Segundo dados da OMS de 2011, 43% dos utentes em idade pediátrica, 38% das grávidas, 29% das mulheres não grávidas e 29% das mulheres em idade reprodutiva apresentavam anemia, dos quais cerca de 50% eram por défice de ferro.¹

Nos países desenvolvidos, tal como Portugal, o défice de ferro é a principal causa de anemia.⁶

Na Tabela 2 encontram-se as causas mais frequentes para este défice. A alimentação deficitária, a insuficiência placentária, a prematuridade, a doença inflamatória intestinal, a infeção por *Helicobacter Pylori*, o uso de protetores gástricos e o consumo de bebidas, alimentos ou fármacos que reduzam a biodisponibilidade do ferro são tudo causas de défice de aporte de ferro. Os fatores de crescimento/agentes estimulantes da eritropoiese, a gravidez, a fase pós-menorrágica e o pico de crescimento em idade pediátrica são causas de défice de ferro por aumento do consumo de ferro. As principais hemorragias que podem levar a um défice de ferro são a de causa ginecológica, gastrointestinal, urinária e por trauma. A doença oncológica pode levar a um défice de ferro quer devido a um défice de aporte de ferro, quer por perdas hemorrágicas, dependendo da doença em questão.⁶

Tabela 2 – Principais causas de défice de ferro.

Por défice de aporte de ferro		Por aumento do consumo de ferro	Por perdas hemorrágicas	
Desnutrição	Má Absorção Intestinal		Crónico	Agudo
Alimentação Deficitária	Doença Inflamatória Intestinal	Fatores de crescimento ou agentes estimulantes da eritropoiese	Ginecológica	Trauma
Insuficiência Placentária	Infeção por <i>Helicobacter Pylori</i>	Gravidez	Gastrointestinal	
Prematuridade	Uso de protetores gástricos (anti-ácidos)	Fase pós-hemorrágica	Urinária	
Consumo de bebidas, alimentos ou fármacos que reduzam direta ou indiretamente a absorção intestinal (exemplo: Leite)		Pico de crescimento (em idade pediátrica)		
Doença oncológica			Doença oncológica	

(tabela adaptada de "Hoffbrand's Essential Hematology").⁶

Os grupos em maior risco de desenvolverem déficit de ferro são as idades pediátricas (aumento do consumo de ferro no crescimento), mulheres com menorragias (perdas hemorrágicas) ou grávidas (aumento do consumo de ferro), dieta vegetariana ou vegan (risco de alimentação deficitária), baixo peso (maior probabilidade de desnutrição alimentar e/ou má absorção intestinal e/ou maior necessidade de ferro por crescimento rápido), perturbações do comportamento alimentar (risco de alimentação deficitária) e na doença oncológica.⁶ A anemia sideropénica na doença oncológica pode surgir por má absorção ou perdas hemorrágicas (como o carcinoma do estômago, intestinal, colorretal ou geniturinário), e/ou por desnutrição (anorexia, quer pela doença em si como pela terapêutica, como a quimioterapia, ou patologia que dificulte a ingestão, como o carcinoma esofágico).⁷⁻⁹

A sintomatologia e os achados laboratoriais, compreendendo o hemograma com os respetivos índices eritrocitários (VGM, HGM e “red blood cell distribution width” - RDW), bem como o doseamento de ferritina (proteína que mede as reservas de ferro), são essenciais para o diagnóstico de anemia sideropénica.^{6,10} Na anemia sideropénica a contagem de reticulócitos tende a ser reduzida (<0,5%, segundo a OMS). Segundo os valores de referência da OMS, considera-se sideropénico o utente com ferritina <11 no sexo feminino e <23 no sexo masculino. Os valores de referência da OMS para o RDW são de 11%-15%.¹¹

No esfregaço de sangue periférico, é típica a microcitose e hipocromia, bem como as células em charuto.⁹ Conjuntamente com o doseamento de ferritina, é de salientar a importância da pesquisa de um reagente de fase aguda, como a velocidade de sedimentação (VS) ou a proteína C-reativa (PCR), uma vez que ao se encontrarem elevados permitem detetar a anemia por déficit de ferro na fase aguda da doença (onde não houve tempo suficiente de se instalar uma redução da ferritina), bem como auxiliar no diagnóstico diferencial entre anemia sideropénica e a anemia da inflamação (estando a ferritina, a PCR e a VS diminuídos na anemia sideropénica, e elevados na anemia da inflamação).^{6,12}

A apresentação clínica de anemia varia com o nível de diminuição da Hb, bem como com a velocidade com que a mesma se instalou e com as características intrínsecas e/ou comorbilidades do indivíduo. Assim, a sintomatologia de uma anemia é altamente subjetiva e variável entre doentes. Os sintomas surgem devido à escassez de eritrócitos funcionantes capazes de permitir a chegada de oxigénio aos tecidos (hipóxia).⁹

Os sintomas e sinais típicos de anemia são a fadiga e a palidez mucocutânea. Outros sintomas que poderão surgir são a enxaqueca, tonturas, vertigens, zumbidos e irritabilidade. Em doentes com anemias de longa data, a perda de peso, diminuição na qualidade de vida e alterações cognitivas, das funções renais e cardíacas são sintomas a referir.⁹

A terapêutica na anemia sideropénica consiste na reposição das reservas de ferro do organismo, permitindo que a medula produza eritrócitos de forma eficiente. Caso exista

doença de base, o seu tratamento também é fundamental para a cura (traumática, hemorrágica, neoplásica, etc.). Na suspeita de anemia sideropénica, e corroborada com as respetivas análises, a terapêutica marcial (suplementação de ferro) deve ser idealmente prescrita em 3 tipos de utentes: Uteses com hemoglobina baixa e ferritina baixa, em utentes com hemoglobina normal e ferritina baixa¹³, mas microcitose e hipocromia, e em utentes com hemoglobina normal, índices eritrocitários normais, mas ferritina baixa (neste caso, com intuito de repor as reservas de ferro).⁶ Assim, a terapêutica marcial é comumente oferecida na sideropenia.

Associadamente à terapêutica marcial, é recomendado dietas com potenciadores de absorção de ferro (como por exemplo, alimentos ricos em vitamina C), e é desaconselhada a ingestão de bebidas/alimentos que reduzam a biodisponibilidade do ferro (como por exemplo, o leite).⁶ A suplementação com ferro oral deverá ser mantida não apenas até a sintomatologia cessar, mas sim até haver uma reposição dos níveis de ferritina. O tempo de terapêutica necessário é variável de doente para doente, contudo o recomendado é pelo menos 6 meses. Um dado a favor da eficácia da terapêutica marcial é a elevação precoce do RDW.⁹

As substâncias ativas disponíveis em Portugal são o hidróxido férrico polimaltose, o proteinossuccinilato de ferro, o sulfato ferroso, o sulfato ferroso + ácido fólico, o pirofosfato férrico e o gluconato ferroso.¹⁴

Nos casos mais graves (doentes com Hb <8g/dL e/ou comorbilidades importantes e/ou sintomatologia grave) existem outras opções terapêuticas mais urgentes/emergentes como terapêutica de ferro endovenoso e/ou transfusões de eritrócitos.^{9,15}

Talassémia

A talassémia é, em contrapartida, uma anemia rara, de etiologia genética, definida como uma hemoglobinopatia quantitativa, por haver redução de cadeias globínicas da Hb.¹⁶⁻¹⁸

A palavra “talassémia” surgiu pela junção do prefixo “thalassa” e o sufixo “haema” na língua inglesa (thalassemia), significando mar e sangue respetivamente, por ter sido uma patologia do sangue descoberta nos povos que vivem no mar mediterrâneo.¹⁷

Presume-se que existam várias razões pela qual a talassémia continua a ter uma maior frequência a nível mundial comparativamente a outras doenças monogénicas. A principal a referir é o ganho de maior resistência à malária, havendo assim, em termos de seleção natural, alguma proteção contra a infecção pelo *Plasmodium falciparum* em áreas endémicas.^{16,18} Outra a referir é a consanguinidade, explicando a maior prevalência desta doença em populações mais isoladas e fator fundamental a avaliar no estudo de doenças genéticas autossómicas recessivas.¹⁹ Relativamente à distribuição da talassémia a nível global, é dado

grande valor à migração das populações e, com algum componente histórico, ao tráfico humano na escravatura transatlântica.¹⁸

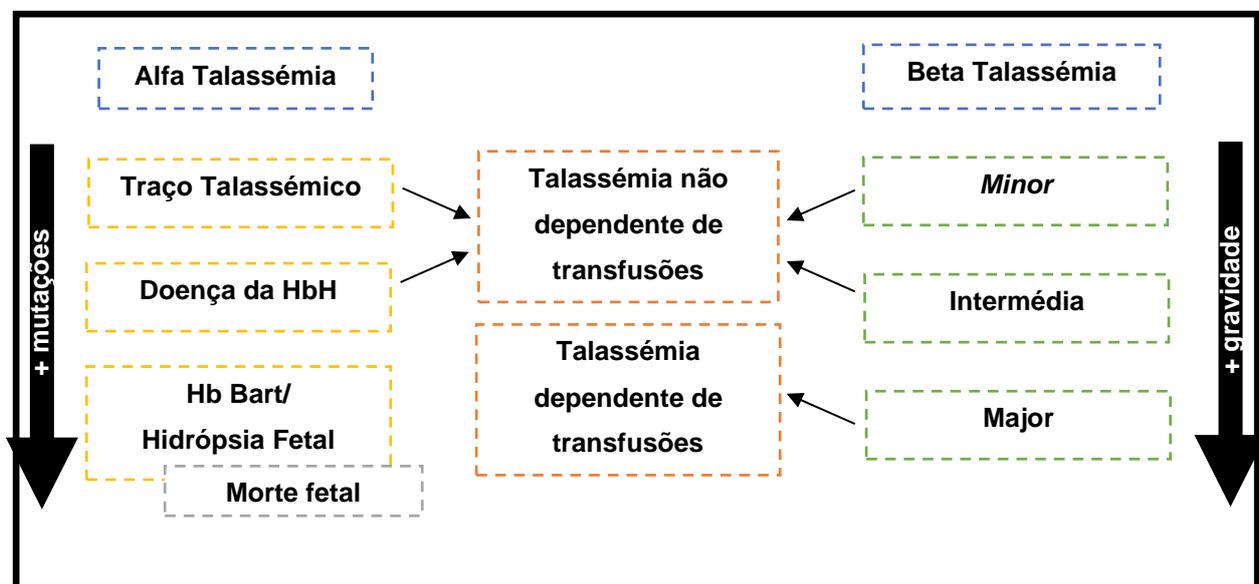
Com a evolução da medicina, mais de 200 mutações capazes de provocarem esta patologia foram descobertas. Estas mutações levam à deficiente síntese de um dos tipos de cadeia globínica da Hb, alfa (α) ou beta (β). Problemas de transcrição, processamento e tradução do RNA mensageiro das globinas são exemplos do que poderá ser afetado pelas mutações.¹⁸

Existem 4 genes específicos para a produção de cadeias α da Hb no cromossoma 16, e 2 genes para cadeias β no cromossoma 11. Consoante as mutações, iremos ter diversas variações fenotípicas, desde portador até doença grave.¹⁸

Em Portugal, e em particular na região centro, os 7 alelos mais frequentemente encontrados em β -talassémicos *minor* são: CD 39 (CAG→TAG), IVS-I-6 (T→C), IVS-I-1 (G→A), CD 15 (TGG→TGA), IVS-I-110 (G→A), -90 (C→T) e IVS-I-130 (G→C).²⁰ Não existe nenhum estudo epidemiológico em Portugal sobre as mutações mais frequentes em α -talassémicos.

Assim, as talassémias mais comuns podem ser classificadas consoante o tipo de cadeias afetadas (α ou β), o número e tipo de mutações, e ainda acerca da necessidade de transfusões de eritrócitos (representado na Figura 1).^{4,16,18}

Figura 1 – Esquema de classificação das alfa e beta talassémias.



Algumas variantes da α -talassémia revelam alterações analíticas semelhantes à β -talassémia.⁴

Tanto o traço α -talassémico como a β -talassémia *minor* (talassémias *minor*) são estados de portador assintomáticos que não necessitam de qualquer tratamento ou vigilância clínica.^{9,21,22}

Não obstante, os seus diagnósticos são fundamentais de forma a identificar portadores para um correto diagnóstico pré-natal e evitar formas graves de hemoglobinopatia na descendência.¹⁸

A inexistência de sintomas faz com que a suspeita de talassémia *minor* surja em contexto de alterações nos índices eritrocitários detetadas em hemogramas pedidos para avaliar outras comorbilidades, situação que ocorre com frequência nos cuidados de saúde primários. O característico é a presença de microcitose e hipocromia (VGM e HGM inferiores aos valores de referência), bem como um RDW normal.^{18,21} Na talassémia *minor* a contagem de reticulócitos tende a ser normal (entre 0,5 e 2,5% segundo a OMS).

No esfregaço de sangue periférico é típica a presença de microcitose e hipocromia, com ocasionais células em alvo. No entanto, este aspeto morfológico não é patognomónico de talassémia *minor*, podendo surgir em outras talassémias, na anemia sideropénica, na doença renal e na doença hepática.⁹

Não é recomendado qualquer tratamento para a talassémia *minor*, incluindo grávidas não-ferropénicas. A terapêutica marcial é considerada uma abordagem fútil.^{9,14,23,24} Podem existir, inclusive, efeitos secundários inerentes à suplementação com ferro, como desconforto abdominal, enfartamento, obstipação ou diarreia, náuseas e sabor metálico. Assim, a suplementação de ferro nestes utentes trás mais riscos que benefícios.²⁵

Traço Alfa Talassémico

O traço α -talassémico (também designado α talassémia *minor*) é uma anemia hereditária autossómica recessiva. É classificada como silenciosa se 1 dos 4 genes da α globina (HBA) estiver mutado (α^+), e é classificada como anemia ligeira se 2 dos 4 genes estiverem mutados (α^0).²² A deleção é a causa mais frequente para estas mutações. Assim, haverá redução ou ausência da síntese de uma das cadeias α -globínicas, do tetrâmero da Hb, consoante a alteração genética em causa. O gene HBA encontra-se no braço curto do cromossoma 16.

A variante α^+ apresenta-se analiticamente por uma microcitose e hipocromia ligeiras, sem anemia. Já a α^0 apresenta-se com uma redução de Hb para valores inferiores aos de referência, juntamente com microcitose e hipocromia.²¹

A α^+ é altamente prevalente na África subsariana, Médio Oriente e Sul da Ásia. A variante α^0 é mais comum no Sul da Ásia e na Grécia.²²

Além do hemograma (Hb, índices eritrocitários e RDW) e estudo do ferro (nomeadamente ferritina sérica), para o diagnóstico de traço α -talassémico é também necessário a pesquisa das deleções alfa mais frequentes ou o estudo do gene HBA com alterações.

Quando uma grávida com suspeita de α talassémia pretender engravidar, deverá também ser feito estudo do companheiro com recurso a hemograma e pesquisa das deleções α mais frequentes e/ou estudo do gene HBA. ⁹

Se ambos os parceiros forem portadores de alfa talassémia, a descendência poderá herdar uma variabilidade de fenótipos desde não portador, portador ou doença grave (hemoglobina H se 3 de 4 mutações, ou hidrúpsia fetal se 4 mutações). Tal dependerá da variante que cada parceiro apresentar, α^+ ou α^0 .⁹

Beta Talassémia *Minor*

A β -talassémia *minor* é uma anemia hereditária autossómica recessiva, havendo redução (β^+) ou ausência (β^0) da síntese de uma das cadeias β -globínicas, do tetrâmero da Hb, consoante a alteração genética em causa¹⁸. O gene da β globina (HBB) encontra-se no braço curto do cromossoma 11. Esta região também contém o gene da delta globina (HBD), o gene épsilon embrionário (HBE1), o gene fetal A-gama e G-gama (HBG1 e HBG2), bem como o pseudogene ψ B1.^{16,18}

Diz-se homozigotia quando um determinado locus de um par de cromossomas homólogos tiver 2 alelos idênticos, já a heterozigotia corresponde a 2 alelos diferentes.²⁶ O utente com β -talassémia *minor* apresenta a forma heterozigótica.¹⁶

Esta entidade é altamente prevalente, com 1,5% da população mundial considerados portadores (80 a 90 milhões de pessoas). Estima-se que nasçam anualmente 40,000 crianças com β -talassémia.^{18,27}

Em termos globais, há uma maior predominância no mediterrâneo, médio oriente e sul da ásia. Chipre e Sardenha são as regiões com maior prevalência de β -talassémia (14% e 12%, respetivamente)¹⁸. Entretanto denotou-se uma subida de casos gradual no norte da europa e américa do norte, presumivelmente devido à migração das populações para estas regiões nos últimos anos.²⁷ Em Portugal não existem dados sobre a evolução da prevalência da β -talassémia ao longo dos anos, sendo de interesse o seu estudo em futuros trabalhos.

Para o diagnóstico de β -talassémia *minor* é necessário um hemograma (Hb, índices eritrocitários e RDW) e estudo do ferro (nomeadamente ferritina sérica), bem como o estudo das hemoglobinas, por exemplo por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)¹⁸, verificando-se um aumento dos níveis de HbA_2 igual ou superior a 3,5% (Hb cujo tetrâmero é composto por duas cadeias alfa e duas cadeias delta).¹⁸

É de salientar, contudo, que caso estejamos perante uma anemia mista (β -talassémia *minor* e sideropénica), pode ocorrer um decréscimo dos valores de HbA_2 para níveis inferiores a 3,5%. Daí que um diagnóstico de β -talassémia *minor* por HPLC só deva ser feito quando excluída sideropenia.²¹

Em casos muito raros, um utente portador de β -talassémia *minor* poderá ter índices eritrocitários normais se também for portador de alguns tipos de α -talassémia. Nestes casos particulares, o principal auxiliar na suspeita de β -talassémia *minor* é o aumento dos níveis de HbA_2 , sendo essencial o estudo molecular para confirmar o diagnóstico.¹⁸

Quando uma grávida com suspeita de hemoglobinopatia pretender engravidar, deverá também ser feito estudo do companheiro com recurso a hemograma e estudo de hemoglobinas por HPLC.

Se ambos os parceiros apresentarem heterozigotia para β -talassémia *minor*, há um risco de transmissibilidade de 25% de talassémia major para o filho (homozigotia).⁹

Semelhanças e diferenças entre anemia sideropénica e talassémia *minor*

Quando detetada uma anemia no hemograma, o passo seguinte é a pesquisa da sua etiologia. Os índices eritrocitários (VGM e HGM) bem como o RDW são dados importantes na discriminação entre anemia sideropénica e talassémia *minor* (para além da presença de sintomatologia na sideropenia). Outro dado a favor é a contagem de reticulócitos. O doseamento de ferritina, o estudo de hemoglobinas, a pesquisa das mutações α mais frequentes e o estudo dos genes HBA e HBB ajudam na confirmação diagnóstica.⁹

Na seguinte Tabela 2 encontram-se descritas as diferenças laboratoriais mais relevantes na distinção entre estas entidades, dentro do contexto deste trabalho, e tendo em conta a anemia sideropénica considerada ligeira.

Tabela 2 – Discriminação laboratorial de anemia sideropénica ligeira e talassémias *minor*.^{4,9,15}

	Anemia sideropénica	Beta talassémia <i>minor</i>	Traço alfa talassémico
Hemoglobina	Reduzido	Normal ou ligeiramente reduzido	Normal ou ligeiramente reduzido
Reticulócitos	Reduzido	Normal	Normal
VGM e HGM	Reduzido	Muito reduzido ($\beta\alpha^0$) Ou reduzido ($\beta\alpha^+$)	Reduzido
RDW	Aumentado* ¹	Normal	Normal
Ferritina	Reduzido	Normal	Normal
Eletroforese Hb	Normal ou HbA_2 reduzido	HbA_2 elevado	Normal
HBA*²	Sem alterações	Sem alterações	Com alterações
HBB	Sem alterações	Com alterações	Sem alterações

*¹ Exceto na anemia sideropénica crónica, podendo estar normal.

*² No estudo do gene HBA, a pesquisa de deleções α mais frequentes poderá ser suficiente.

Justificação e objetivos do estudo

Pelas semelhanças entre a anemia sideropénica e as talassémias *minor*, e pelo facto da anemia sideropénica ser mais frequente que a talassémia *minor*, é frequente os lapsos diagnósticos entre elas, levando a tratamentos dispensáveis com suplementação de ferro nos casos de talassémia *minor* e a não correta identificação de portadores. Assim, este estudo pretende determinar o número de utentes referenciados a um centro de referência de patologia do glóbulo vermelho por anemia microcítica e hipocrómica, que se vieram a verificar talassémicos *minor*, e destes quantos se encontravam sob terapêutica marcial.

Há também o pressuposto que a terapêutica marcial é mais frequentemente oferecida ao sexo feminino, por haver maior risco de anemia sideropénica por perdas hemorrágicas ginecológicas na mulher pós-menarca e pré-menopausa. Este estudo pretende analisar esta ideia e determinar se assim sendo há mais talassémicos *minor* do sexo feminino sob terapêutica marcial.

Adicionalmente, é de interesse analisar a relevância da suplementação de ferro na anemia sideropénica, e a sua inutilidade na talassémia *minor*.

Material e Métodos

Desenho do estudo e critérios de seleção

Foi efetuado um estudo retrospectivo de 1 de janeiro 2014 até 1 de janeiro 2018 com todos os utentes referenciados dos cuidados de saúde primários para primeira consulta de Hematologia – patologia do glóbulo vermelho, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

Foram excluídos os utentes com idade inferior a 5 anos, uma vez que abaixo desta idade a terapêutica marcial é frequentemente prescrita sem grandes objeções por ser uma idade excecionalmente a par com a anemia sideropénica, e que, caso não o seja, a suplementação de ferro não é de todo inútil por ser uma idade de crescimento acelerado.

Foram ainda excluídos os utentes com suspeita de dupla etiologia (talassémia *minor* agora com suspeita de outra anemia de novo), ou submetidos a transplante de medula (por ser uma terapêutica curativa de talassémia), e aqueles cujo motivo de referenciação (em pedido de consulta) não era um dos seguintes (Esquema 1):

Esquema 1 – Motivos de referenciação para o estudo.

Anemia sideropénica
Suspeita de talassémia
Anemia refratária à terapêutica marcial
Anemia microcítica e hipocrômica

Estes são todos motivos de referenciação cujos utentes poderão vir a se comprovar talassémicos *minor* (diagnóstico diferencial).

Foram incluídos no estudo aqueles previamente diagnosticados com talassémia *minor*, desde que referenciados para reavaliação desta anemia, e/ou se estiver explícito em diário clínico ou em pedido de consulta que o mesmo se encontra sob terapêutica marcial.

Em página de anexo encontra-se um diagrama de fluxo (flowchart) do supradito, denominado Esquema 2.

Recolha dos dados

Os dados foram colhidos a partir da consulta de processos clínicos informatizados do serviço de hematologia do CHUC, através do uso de SClínico®. Foram apenas analisados os doentes referenciados por primeira consulta.

Foram recolhidos os seguintes dados referentes à “data de referenciação” e “data da consulta”, nomeadamente: “idade”, “sexo”, “motivo de referenciação”, “terapêutica marcial”, “hemoglobina”, “reticulócitos”, “VGM”, “HGM”, “RDW”, “VS”, “PCR”, “ferritina”, “esfregaço de sangue periférico”, “estudo de hemoglobinas por HPLC”, “pesquisa de deleções alfa frequentes”, sequenciação de genes “HBA”, “HBB” e “HBD”.

Análise dos dados

Os dados foram analisados com a ajuda dos softwares Microsoft Excel® e SPSS®, e tendo em conta os valores de referência da OMS.

Neste estudo, considerou-se que um utente estava sob terapêutica marcial previamente à consulta de referenciação, se a suplementação de ferro tiver sido prescrita unicamente devido a esta anemia, e não a uma anemia antiga (que, entretanto, se curou ou é recidivante) ou por outra etiologia.

Foi considerado o diagnóstico de traço α -talassémico quando o utente apresentava o estudo da pesquisa de deleções alfa mais frequentes e/ou do gene HBA com alterações.

Foi considerado o diagnóstico de β -talassémia *minor* quando o utente apresentava um estudo de Hb por HPLC indicador de tal e/ou estudo do gene HBB com alterações, sendo que em caso de discordância o estudo do gene HBB sobrepõe-se.

Considerou-se anemia mista quando para além do diagnóstico de uma talassémia *minor*, o utente apresentava sideropenia.

Relativamente à organização dos utentes por idade, considerou-se um utente como pediátrico abaixo dos 18 anos de idade, e adulto se igual ou superior a 18 anos de idade. Ademais, um utente foi considerado criança abaixo dos 10 anos, pré-adolescente entre os 10 e os 14 anos, adolescente entre os 15 e os 19 anos, adulto entre os 20 e os 64 anos, e idoso em idade igual ou superior a 65 anos. Ainda para este estudo, a idade da menarca foi considerada aos 13 anos de idade (em Portugal, baseado no estudo mais recente de 2020)²⁸, e da menopausa aos 48 anos, segundo a Sociedade Portuguesa de Ginecologia.²⁹

Resultados e Discussão

Dos 2101 utentes referenciados, 175 tinham idade inferior a 5 anos, sendo excluídos do estudo. Desses 1926, 1195 foram excluídos por dupla etiologia ou por não pertencerem aos grupos: “anemia sideropénica”, “suspeita de talassémia”, “anemia refratária à terapêutica marcial” ou “anemia microcítica e hipocrómica”.

Assim, foram selecionados um total de 731 utentes para o estudo. Na Tabela 4 encontram-se o número de utentes distribuídos pelos 4 motivos de referência do estudo (por pedido de consulta). E destes, o número e percentagens de utentes com anemia sideropénica, talassémia *minor* e utentes cujo diagnóstico final foi outra anemia ou o utente encontrava-se saudável/recuperado.

Tabela 4 – Número de utentes por motivo de referência e diagnósticos definitivos.

Grupo (motivo de referência)	Nº de utentes	AS (n)	AS (%)	Talassémia <i>minor</i>				Outras anemias ou saudável / recuperado (n)	Outras anemias ou saudável / recuperado (%)
				Alfa talas. <i>Minor</i> (n)	Beta talas. <i>Minor</i> (n)	Total talas. <i>Minor</i> (n)	Total talas. <i>Minor</i> (%)		
“Anemia sideropénica”	238	128	53,78%	2	2	4	1,68%	106	44,54%
“Suspeita de talassémia”	167	15	8,98%	12	95	105	62,88%	47	28,14%
“Anemia refratária à terapêutica marcial”	109	44	40,37%	2	2	4	3,67%	61	55,96%
“Anemia microcítica e hipocrómica”	217	82	37,79%	8	49	57	26,27%	78	35,94%
Total	731	269	36,80%	24	148	170	23,26%	292	39,95%

AS – utentes com diagnóstico de anemia sideropénica.

talas. – talassémicos.

Tabela 5 – Número de utentes por motivo de referenciação. Utesntes com anemia sideropénica sem terapêutica marcial e talassémicos *minor* com terapêutica marcial.

Grupo (motivo de referenciação)	Nº de utentes	AS (n)	AS sem terapêutica marcial (n)	AS sem terapêutica marcial (%* ¹)	Talas. <i>minor</i> (n)	Talas. <i>minor</i> com terapêutica marcial (n)	Talas. <i>minor</i> com terapêutica marcial (%* ²)
“Anemia sideropénica”	238	128	23	17,97%	4	3	75%
“Suspeita de talassémia”	167	15	10	66,67%	105	22	20,95%
“Anemia refratária à terapêutica marcial”	109	44	1* ³	0	4	4	100%
“Anemia microcítica e hipocrómica”	217	82	32	39,02%	57	15	26,32%
Total	731	269	66	24,54%	170	44	25,88%

AS - utentes com diagnóstico de anemia sideropénica.

talas. - talassémicos.

*¹ Dos doentes com anemia sideropénica (AS (n)), quantos sem terapêutica marcial em percentagem, por motivo de referenciação.

*² Dos utentes talassémicos *minor* (Talas. *minor* (n)), quantos com terapêutica marcial em percentagem, por motivo de referenciação.

*³ Houve um utente referenciado por “anemia refratária à terapêutica marcial” que não se encontrava com recente terapêutica marcial (meses sem suplementação de ferro à chegada à consulta de hematologia).

Pela análise da Tabela 4, no grupo “anemia sideropénica”, dos 238 utentes referenciados, 4 (1,68%) vieram a se verificar talassémicos *minor*. No grupo “anemia refratária à terapêutica marcial”, dos 109 utentes, 4 (3,67%) vieram a se verificar talassémicos *minor*. No grupo “anemia microcítica e hipocrómica”, dos 217 utentes, 57 (26,27%) vieram a se verificar talassémicos *minor*. Assim, é de salientar que em 564 utentes não referenciados por “suspeita de talassémia”, foram diagnosticados 65 (11,52%) portadores de talassémia (α e β).

Pela análise da Tabela 5, focando apenas no grupo “anemia microcítica e hipocrômica”, dos 217 utentes referenciados, 57 (39,02%) vieram a se confirmar talassémicos *minor*, e destes 15 (26,32%) encontravam-se sob terapêutica marcial.

Estes resultados mostram a dificuldade no diagnóstico diferencial entre talassémia *minor* e anemia sideropénica (e o pressuposto que a anemia sideropénica é mais frequente que a talassémia *minor*). Assim, mantém-se a necessidade de *awareness* da existência destas entidades, de forma a não confundir um diagnóstico comum como a anemia sideropénica com entidades mais raras, mas de extrema importância no seu diagnóstico, como as talassémias *minor*.^{3,4,9,30}

Ainda pela análise da Tabela 5, do total de utentes referenciados, 170 (23,26%) vieram a se comprovar talassémicos *minor*, e 44 (25,88%) encontravam-se sob terapêutica marcial. Mais à frente neste capítulo, na Tabela 8, estes resultados serão analisados conforme o sexo e a idade.

As características gerais da população do estudo, encontram-se na seguinte Tabela 6.

Na primeira coluna encontram-se as descrições dos utentes, conforme a idade, tipo de anemia e presença de terapêutica marcial. Nas colunas seguintes encontram-se o número de utentes por sexo.

Tabela 6 – Características gerais da população do estudo.

	Sexo masculino		Sexo feminino		Total	
	N	%*	N	%*	N	%*
Todas as idades	232	31,74	499	68,26	731	100
Com anemia sideropénica	70	9,58	199	27,22	269	36,80
Sob terapêutica marcial	42	5,75	161	22,02	203	27,77
Com beta talassémia <i>minor</i>	89	12,18	59	13,69	148	20,25
Sob terapêutica marcial	17	2,33	19	2,60	36	4,92
Com traço alfa talassémico	6	0,82	16	2,19	22	3,01
Sob terapêutica marcial	2	0,27	6	0,82	8	1,09
Adultos	151	20,66	430	58,82	581	79,48
Com anemia sideropénica	43	5,88	173	23,67	216	29,55
Sob terapêutica marcial	27	3,69	146	19,97	173	23,67
Com beta talassémia <i>minor</i>	65	8,89	44	6,02	109	14,91
Sob terapêutica marcial	10	1,37	14	1,92	24	3,28
Com traço alfa talassémico	3	0,41	14	1,92	17	2,33
Sob terapêutica marcial	0	0	5	0,68	5	0,68
Pediátricos	81	11,08	69	9,44	150	20,52
Com anemia sideropénica	27	3,69	26	3,56	53	7,25
Sob terapêutica marcial	15	2,05	15	2,05	30	4,10
Com beta talassémia <i>minor</i>	24	3,28	15	2,05	39	5,34
Sob terapêutica marcial	7	0,96	5	0,68	12	1,64
Com traço alfa talassémico	3	0,41	2	0,27	5	0,68
Sob terapêutica marcial	2	0,27	1	0,14	3	0,41

*Percentagens por todos os utentes referenciados (731)

O estudo de todos doentes com anemia sideropénica sem terapêutica marcial encontra-se representado na tabela 7. Na porção superior da tabela, encontra-se a comparação entre doentes com anemia sideropénica sem terapêutica marcial, consoante a idade (adulto ou pediátrica). Na porção inferior da tabela, encontra-se a mesma comparação, mas por idade e sexo.

Tabela 7 – Todos os doentes do estudo com anemia sideropénica sem terapêutica marcial.

Adulto			
<i>Total adultos</i>	Doentes com anemia sideropénica - adultos	Doentes com anemia sideropénica - adultos sem terapêutica marcial	Em percentagem
581	216	43	19,90%
Pediátrico			
<i>Total pediátricos</i>	Doentes com anemia sideropénica - pediátricos	Doentes com anemia sideropénica - pediátricos sem terapêutica marcial	Em percentagem
150	53	23	43,40%
Total			
<i>Total utentes</i>	Total doentes com anemia sideropénica	Total doentes com anemia sideropénica sem terapêutica marcial	Em percentagem
731	269	66	24,54%
Comparação sexo masculino e feminino			Em percentagem*:
Doentes sideropénicos adultos masculinos sem terapêutica marcial	16	24,24%	Masculinos
Doentes sideropénicos pediátricos masculinos sem terapêutica marcial	12	18,18%	
Total doentes sideropénicos masculinos sem terapêutica marcial	28	42,42%	
Doentes sideropénicos adultos femininos sem terapêutica marcial	27	40,91%	Femininos
Doentes sideropénicos pediátricos femininos sem terapêutica marcial	11	16,67%	
Total doentes sideropénicos femininos sem terapêutica marcial	38	57,58%	

* Do total de doentes com anemia sideropénica sem terapêutica marcial (66).

O estudo de todos os utentes com talassémia *minor* sob terapêutica marcial encontra-se representado na tabela 8. Na porção superior da tabela, encontra-se a comparação entre talassémicos *minor* sob terapêutica marcial, consoante a idade (adulta ou pediátrica). Na porção inferior da tabela, encontra-se a mesma comparação, mas por idade e sexo.

Tabela 8 – Todos os talassémicos *minor* do estudo sob terapêutica marcial.

Adulto				
<i>Total adultos</i>	Talassémicos <i>minor</i> adultos	Talassémicos <i>minor</i> adultos sob terapêutica marcial	Em percentagem	
581	126	29	23,02%	
Pediátrico				
<i>Total pediátricos</i>	Talassémicos <i>minor</i> pediátricos	Talassémicos <i>minor</i> pediátricos sob terapêutica marcial	Em percentagem	
150	44	15	34,09%	
Total				
<i>Total utentes</i>	Total talassémicos <i>minor</i>	Total talassémicos <i>minor</i> sob terapêutica marcial	Em percentagem	
731	170	44	25,88%	
Comparação sexo masculino e feminino			Em percentagem*:	
Talassémicos <i>minor</i> adultos masculinos sob terapêutica marcial		10	22,73%	Mascullinos
Talassémicos <i>minor</i> pediátricos masculinos sob terapêutica marcial		9	20,45%	
Total talassémicos <i>minor</i> masculinos sob terapêutica marcial		19	43,18%	
Talassémicos <i>minor</i> adultos femininos sob terapêutica marcial		19	43,18%	Femininos
Talassémicos <i>minor</i> pediátricos femininos sob terapêutica marcial		6	13,64%	
Total talassémicos <i>minor</i> femininos sob terapêutica marcial		25	56,82%	

* Do total de talassémicos *minor* sob terapêutica marcial (44).

Tabela 9 – Doentes com anemia sideropénica e talassémicos *minor* do sexo feminino sob terapêutica marcial, por faixa-etária. Diferenciação através da menarca, menopausa e classe etária.

		Idade (anos)	Anemia sideropénica			Talassémia <i>minor</i>		
			n	Sem terapêutica marcial	Em %* ¹	n	Sob terapêutica marcial	Em %* ²
Sexo feminino	Pré-menarca	<13	4	0	0%	6	3	12%
	Pós-menarca e pré-menopausa	13-48	147	30	78,95%	46	15	60%
	Menopausa	≥48	53	8	21,05%	23	7	28%
	Criança	<10	4	0	0%	3	3	12%
	Pré-adolescência	10-14	5	3	7,89%	8	1	4%
	Adolescência	15-19	22	9	23,68%	10	2	8%
	Adulto	20-44	94	12	31,58%	27	10	40%
		45-64	53	11	28,95%	18	5	20%
	Idoso	≥65	16	3	7,89%	9	4	16%

*¹ Do total de doentes do sexo feminino com anemia sideropénica sem terapêutica marcial (38)

*² Do total de talassémicos *minor* do sexo feminino sob terapêutica marcial (25)

Nota: As idades <5 anos foram excluídas do estudo.

Pela análise da Tabela 7, dos 66 doentes do estudo com anemia sideropénica sem terapêutica marcial, 28 (42,42%) eram do sexo masculino, e 38 (57,58%) do sexo feminino. Houve assim uma maior percentagem de doentes com anemia sideropénica do sexo feminino sem terapêutica marcial. Pela análise da Tabela 9, o maior número e a maior percentagem de doentes com anemia sideropénica sem terapêutica marcial encontravam-se na pós-menarca e pré-menopausa (30 doentes - 78,95%), e, focando apenas na faixa etária, nos 20-44 anos (12 doentes – 31,58%).

Pela análise da Tabela 8, dos 44 utentes do estudo talassémicos *minor* sob terapêutica marcial, 19 (43,18%) eram do sexo masculino, e 25 (56,82%) do sexo feminino. Houve assim uma maior percentagem de utentes talassémicos *minor* do sexo feminino sob terapêutica marcial. Pela análise da Tabela 9, o maior número e a maior percentagem de utentes com talassémia *minor* sob terapêutica marcial encontravam-se na pós-menarca e pré-menopausa (15 utentes - 60%), e, focando apenas na faixa etária, nos 20-44 anos (10 utentes – 40%).

Há um maior número e percentagem de utentes do sexo feminino talassémicos *minor* sob terapêutica marcial, na pós-menarca e pré-menopausa, sendo que estes resultados corroboram que o sexo feminino apresenta maiores riscos de anemia sideropénica por perdas hemorrágicas ginecológicas^{3,5,9}, e que, por conseguinte, é frequente a suplementação de ferro em talassémicos *minor* nestas idades.

Nas seguintes Tabelas estão representados os estudos comparativos entre os utentes sem terapêutica marcial com os com terapêutica marcial, nos utentes sideropénicos (Tabela 10), α -talassémicos *minor* (Tabela 11) e β -talassémicos *minor* (Tabela 12). Para tal, foi tido em conta a variação em média dos valores de Hb, VGM, HGM, RDW e ferritina, entre as análises de referenciação e as análises na primeira consulta de hematologia.

Os parâmetros analisados (Hb, VGM, HGM, RDW e ferritina) encontram-se à esquerda nas Tabelas.

Centralmente nas Tabelas encontram-se os valores e respetiva variação consoante a idade (adulta ou pediátrica), e a altura de colheita/resultados (antes ou depois da consulta).

À direita nas Tabelas encontram-se as variações (dos valores das análises) entre os utentes com terapêutica marcial comparativamente aos sem terapêutica marcial.

Tabela 10 – Variação de valores das análises dos utentes sideropénicos em relação com a terapêutica marcial.

	Idade	Sideropenia sem terapêutica marcial			Sideropenia com terapêutica marcial			Variação entre “com” terapêutica marcial” e “sem terapêutica marcial”	
		Média antes da consulta	Média depois da consulta	Variação	Média antes da consulta	Média depois da consulta	Variação	Variação total em média	
Hb (g/dL)	Adulta	11,26	11,12	-0,15	10,09	10,7	+0,61	+0,76	+0,84
	Pedi	11,52	11,47	-0,05	10,22	11,33	+1,11	+1,16	
VGM (fL)	Adulta	76,04	74,61	-1,43	72,56	74,52	+1,96	+3,39	+2,87
	Pedi	70,81	72,89	+2,08	70,64	73,46	+2,82	+0,74	
HGM (pg)	Adulta	23,48	23,9	+0,42	23,22	23,77	+0,55	+0,13	+0,08
	Pedi	22,48	23,36	+0,88	22,13	22,88	+0,75	-0,13	
RDW (%)	Adulta	15,9	15,35	-0,55	17,39	16,26	-1,13	-0,58	-0,66
	Pedi	16,45	17,17	+0,72	18,34	18,09	-0,24	-0,97	
Ferritina (ng/mL)	Adulta	7,37	7,47	+0,09	6,42	7,23	+0,81	+0,72	+0,78
	Pedi	12,67	9,62	-3,05	7,57	5,54	-2,03	+1,02	

Tabela 11 – Variação de valores das análises dos alfa talassêmicos *minor* em relação com a terapêutica marcial.

	Idade	Alfa talassêmia <i>minor</i> sem terapêutica marcial			Alfa talassêmia <i>minor</i> com terapêutica marcial			Variação entre “com” terapêutica marcial” e “sem terapêutica marcial”	
		Média antes da consulta	Média depois da consulta	Variação	Média antes da consulta	Média depois da consulta	Variação	Variação total em média	
Hb (g/dL)	Adulta	12,77	13,10	+0,33	12,64	13,34	+0,70	+0,38	+0,07
	Pedi	12,64	13,52	+0,88	11,74	11,65	-0,09	-0,97	
VGM (fL)	Adulta	74,04	75,12	+1,08	74,39	79,06	+4,67	+3,58	+2,30
	Pedi	72,74	76,44	+3,70	67,08	68,73	+1,65	-2,05	
HGM (pg)	Adulta	23,92	24,37	+0,45	23,18	25,77	+2,59	+2,13	
	Pedi	<i>Sem dados suficientes ou completos</i>							
RDW (%)	Adulta	14,38	13,41	-0,96	13,00	12,82	-2,31	-1,34	-0,93
	Pedi	15,40	14,40	-1,00	15,12	14,60	-0,52	+0,48	
Ferritina (ng/mL)	Adulta	<i>Sem dados suficientes ou completos</i>							
	Pedi	<i>Sem dados suficientes ou completos</i>							

Tabela 12 – Variação de valores das análises dos beta talassêmicos *minor* em relação com a terapêutica marcial.

	Idade	Beta talassêmia <i>minor</i> sem terapêutica marcial			Beta talassêmia <i>minor</i> com terapêutica marcial			Variação entre “com” terapêutica marcial” e “sem terapêutica marcial”	
		Média antes da consulta	Média depois da consulta	Variação	Média antes da consulta	Média depois da consulta	Variação	Variação total em média	
Hb (g/dL)	Adulta	12,49	12,77	+0,28	11,95	12,21	+0,26	-0,02	-0,12
	Pedi	11,73	12,01	+0,34	11,13	11,09	-0,04	-0,39	
VGM (fL)	Adulta	66,04	66,29	+0,25	66,16	68,2	+2,04	+1,79	+1,04
	Pedi	61,59	64,37	+2,59	61,18	62,7	-1,51	-1,07	
HGM (pg)	Adulta	21,61	22,16	+0,54	20,73	22,47	+1,74	+1,19	+0,84
	Pedi	20,16	20,66	+0,61	19,53	20	+0,47	-0,14	
RDW (%)	Adulta	15,99	14,24	-1,75	16,10	14,53	-1,56	+0,19	+0,05
	Pedi	16,72	15,61	-0,77	16,24	15,12	-1,12	-0,35	
Ferritina (ng/mL)	Adulta	328,92	288,81	-40,1	217,39	211,67	-5,72	+34,39	+25,08
	Pedi	51,29	40,96	-5,22	76,57	70,40	-6,17	-0,95	

Comparando as análises (em data de referenciação e após consulta de Hematologia) dos doentes com anemia sideropénica sob terapêutica marcial com os sem terapêutica marcial, houve uma variação de +0,84 g/dL da Hb e de +2,87 fL do VGM. Comparando os α -talassémicos *minor* sob terapêutica marcial com os sem terapêutica marcial, houve uma variação de +0,07 g/dL da Hb e +2,30 fL do VGM. Comparando os β -talassémicos *minor* sob terapêutica marcial com os sem terapêutica marcial, houve uma variação de -0,12 g/dL da Hb e +1,04 fL do VGM.

Logo, a terapêutica marcial foi aparentemente menos eficaz na alteração dos valores da Hb e VGM nos talassémicos *minor* (+0,07 g/dL de Hb e +2,30 fL de VGM na α -talassémia *minor*, e -0,12 g/dL de Hb e +1,04 fL de VGM na β -talassémia *minor*), comparativamente aos doentes com anemia sideropénica (+0,84 g/dL de Hb e +2,87 fL de VGM).

Estes resultados de Hb e VGM seriam esperados, dado que a suplementação de ferro é a terapêutica recomendada na sideropenia, e é considerada inútil na talassémia *minor*, contudo o número de dias que cada utente esteve sob terapêutica marcial não foi determinado.^{3,6,16-18,31}

Por dados incompletos, não será discutida a variação de reticulócitos, HGM e ferritina entre utentes sob terapêutica marcial e utentes sem terapêutica marcial, desde a referenciação até à consulta de hematologia. O mesmo se aplica para o RDW, uma vez que este estudo não contempla o número de dias em que cada utente se encontrava sob terapêutica marcial.

Conclusão

De 2101 utentes referenciados dos cuidados de saúde primários para consulta de Hematologia – patologia do glóbulo vermelho do CHUC, 731 foram selecionados por anemia sideropénica, suspeita de talassémia, anemia refratária à terapêutica marcial ou anemia microcítica e hipocrómica (em pedido de primeira consulta).

Neste estudo, houve um número significativo de utentes referenciados por anemia sideropénica, anemia microcítica e hipocrómica ou anemia refratária à terapêutica marcial que se vieram a comprovar talassémicos *minor*, e de talassémicos *minor* sob terapêutica marcial (sendo mais frequente no sexo feminino na pós-menarca e pré-menopausa). Estes resultados corroboram que há uma dificuldade diagnóstica entre a anemia sideropénica e a talassémia *minor*, por serem anemias microcíticas e hipocrómicas, e por se assumir que a anemia sideropénica é mais frequente que a talassémia *minor*. Por conseguinte, recomenda-se a criação de um documento de bolso para *awareness* aos cuidados de saúde primários, que deverá conter informação que auxilie no diagnóstico diferencial entre anemia sideropénica e talassémia *minor*, reduzindo o número de referências e terapêuticas dispensáveis, bem como efeitos secundários indesejados, custos monetários desnecessários, e permitindo a identificação de portadores, a fim de evitar formas graves de hemoglobinopatias na descendência.

Por não ter sido identificado o número de dias que cada utente esteve sob terapêutica marcial, e por não haver dados suficientes sobre o RDW, não foi possível neste estudo corroborar a inutilidade da suplementação de ferro nos talassémicos *minor*.

Agradecimentos

À Mestre Tabita Maia e à Professora Doutora Ana Bela Sarmiento por terem aceitado o meu convite como Orientadoras e por todo o apoio, todas as correções, críticas e conselhos na realização deste trabalho final de mestrado em medicina.

Ao Dr. João Gaião Santos pelo apoio prestado na realização deste trabalho, estando sempre disponível para correções e esclarecimento de dúvidas, inclusive elucidando sobre o funcionamento do SClinico®.

Aos serviços de Hematologia do Hospital Geral dos Covões e do Hospital Pediátrico por me receberem de braços abertos e me permitirem recolher os dados necessários para este projeto.

Aos meus pais, Miguel e Gracinda, aos meus avós, Zé Carmino e São, e aos meus tios e primos por todo o apoio e carinho que me proporcionaram ao longo da vida e ao longo deste curso.

Aos meus 3 grandes amigos de Fafe, Madeira e Bragança, Diogo, Rui e Pita, por sempre estarem próximos, mesmo com a distância presente.

Aos meus amigos da residência, amigos do “grupinho” e aos meus afilhados de curso, que me apoiaram ao longo dos anos em Medicina e me ajudaram a prosseguir este sonho. Sem vocês o curso não teria o mesmo valor.

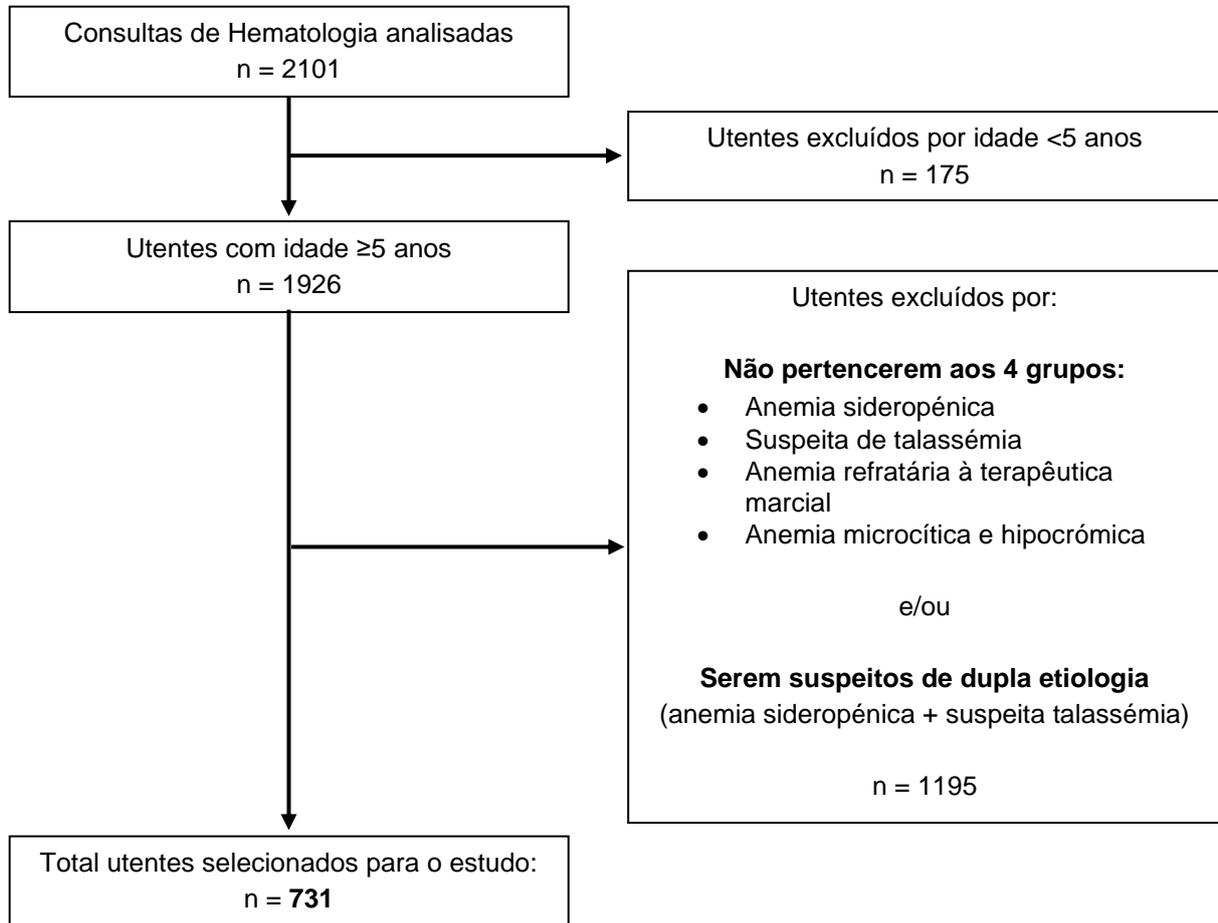
Referências Bibliográficas

1. Anaemia T global prevalence of. The global prevalence of anaemia in 2011. *Who*. Published online 2011:1-48.
2. Who, Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Geneva, Switz World Heal Organ*. Published online 2011:1-6. doi:2011
3. Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am*. 1992;76(3):549-566. doi:10.1016/s0025-7125(16)30339-x
4. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):193-211. doi:10.1016/j.hoc.2017.11.006
5. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(2):98-104.
6. Clénin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14434. doi:10.4414/smw.2017.14434
7. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110. doi:10.1093/annonc/mdx758
8. Henry DH. The management of cancer anemia. *Support Care Cancer*. 1994;2(6):403-404. doi:10.1007/BF00344057
9. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential Haematology*. 8th ed. (Publications BS, ed.). John Wiley & Sons Ltd; 2016.
10. Sultana GS, Haque SA, Sultana T, Ahmed AN. Value of red cell distribution width (RDW) and RBC indices in the detection of iron deficiency anemia. *Mymensingh Med J*. 2013;22(2):370-376.
11. Carter J, Irmela M-S, Harald Ö, Claus CH. *Good Clinical Diagnostic Practice : A Guide for Clinicians in Developing Countries to the Clinical Diagnosis of Disease and to Making Proper Use of Clinical Diagnostic Services.*; 2005.
12. World Health Organization. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. *Vitam Miner Nutr Inf Syst*. Published online 2014:1-4. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133708/1/WHO_NMH_NHD_EPG_14.7_eng.pdf?ua=1
13. Houston BL, Hurrie D, Graham J, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(4):e019240. doi:10.1136/bmjopen-2017-019240
14. Areis, Ana Luísa; Nogueira-Silva, Cristina; Serrano, Fátima; Mairos, João; Guimarães, Mariana; Clode N. Normas de Orientação Clínica SPOMMF - Anemia na gravidez e no puerpério. *Soc Port Obs e Med Matern*. Published online 2019.
15. Fauci A. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. (Fauci A, Kasper DL, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J, Longo DL, eds.). Mc Graw Hill Education.; 2018.
16. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med*. 2017;19(6):609-619. doi:10.1038/GIM.2016.173
17. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11. doi:10.1186/1750-1172-5-11

18. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010;12(2):61-76. doi:10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed
19. Oniya O, Neves K, Ahmed B, Konje JC. A review of the reproductive consequences of consanguinity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;232:87-96. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.042
20. Tamagnini GP, Gonçalves P, Ribeiro MLS, et al. β -Thalassehia Mutations in the Portuguese; High Frequencies of Two Alleles in Restricted Populations. *Hemoglobin*. 1993;17(1):31-40. doi:10.3109/03630269308998883
21. Choudhry VP. Thalassaemia Minor and Major: Current Management. *Indian J Pediatr*. 2017;84(8):607-611. doi:10.1007/s12098-017-2325-1
22. Weatherall DJ. The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassaemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):165-175. doi:10.1016/j.hoc.2017.11.008
23. Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R, Katz M. Beta-thalassaemia minor during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1273-1277. doi:10.1097/01.AOG.0000126575.34482.fb
24. Tsatalas C, Chalkia P, Pantelidou D, Margaritis D, Bourikas G, Spanoudakis E. Pregnancy in beta-thalassaemia trait carriers: an uneventful journey. *Hematology*. 2009;14(5):301-303. doi:10.1179/102453309X439791
25. Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:121-146. doi:10.1146/annurev-nutr-082018-124213
26. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology Of The Cell*. 5th ed. (Anderson M, Granum S, eds.). Garland science, Taylor & Francis Group; 2007.
27. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692-703. doi:10.1111/ejh.13512
28. Queiroga AC, Silva RS, Santos AC, Maia I, Barros H. Secular trend in age at menarche in women in Portugal born between 1920 and 1992: Results from three population-based studies. *Am J Hum Biol*. 2020;32(5):1-5. doi:10.1002/ajhb.23392
29. Geraldes F. *Estudo Conhecimentos e Percepções Sobre a Menopausa Em Mulheres Dos 45 Aos 60 Anos Em Portugal*. Gedeon Richter; 2019.
30. Powell DJ, Achebe MO. Anemia for the Primary Care Physician. *Prim Care*. 2016;43(4):527-542. doi:10.1016/j.pop.2016.07.006
31. Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1). doi:10.1186/1750-1172-5-11

Anexos

Esquema 2 – Diagrama de fluxo dos critérios de seleção do estudo.



Nota: não foram encontrados utentes submetidos a transplante de medula.

